

肝細胞癌の新たな治療選択肢とは

ー肝細胞癌治療におけるラムシルマブの位置づけー

2019年6月に「がん化学療法後に増悪した血清AFP値が400 ng/mL以上の切除不能な肝細胞癌」に対する二次治療薬として、ラムシルマブ(遺伝子組み換え)が承認された。「肝細胞がん」メディアセミナーでは、近畿大学医学部消化器内科学 主任教授 工藤 正俊氏が肝細胞癌に対する治療とラムシルマブの臨床成績について解説した。



工藤 正俊氏

● 肝細胞癌について

肝細胞癌は世界で5番目に多い癌で、癌別の年間死亡者数は肺癌、大腸癌に次いで3番目と報告されている¹⁾。肝細胞癌の80%以上がアジア、アフリカの患者であり、中国、日本、韓国、台湾を含む東アジア地域で毎年36万人以上が肝細胞癌で死亡している。

日本の肝癌の年間罹患数は約40,000人、年間死亡数は約27,000人と推定され、5番目に死亡数の多い癌とされている²⁾。

● 肝細胞癌薬物療法の変遷

肝細胞癌の治療は、まず肝予備能をChild-Pugh分類で評価し、肝外転移、脈管侵襲、腫瘍数、腫瘍径に基づいて推奨治療を選択する³⁾。早期では切除やラジオ波焼灼療法(RFA)で根治的治療を行う。進行するに従い肝動脈化学塞栓療法(TACE)や分子標的薬が推奨される。

肝細胞癌に対する分子標的薬は、2009年にマルチキナーゼ阻害剤ソラフェニブが切除不能な肝細胞癌の一次治療薬として承認された。その後、2017年にレゴラフェニブが、癌化学療法後に増悪した切除不能な肝細胞癌の二次治療薬として使用可能となった。さらに2018年には、ソラフェニブに対して非劣性が認められたレンバチニブが、切除不能な肝細胞癌に対する一次治療薬として承認された。

3剤が使用可能となったが、レゴラフェニブはソラフェニブに対する忍容性が確認された約30%の患者が対象であり、レンバチニブに対する二次治療については忍容性の高い選択肢はなく、unmet needsとなっている。

● ヒト型抗VEGFR-2モノクローナル抗体 ラムシルマブ

2019年6月に「がん化学療法後に増悪した血清AFP値が400 ng/mL以上の切除不能な肝細胞癌」に対する二次治療薬としてラムシルマブが承認された。ラムシルマブは血管内皮増殖因子受容体(VEGFR)-2に特異的に結合する血管新生阻害剤である。モノクローナル抗体製剤であり半減期が長く、投与方法は2週間に1回8 mg/kg(体重)を約60分かけて点滴静注する。すでにラムシルマブは、治療切除不能な進行・再発の胃癌、結腸・直腸癌、および切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌に対する二次治療の標準療法の一つとしてガイドラインに掲載されている。

● ラムシルマブの臨床成績

ーREACH試験, REACH-2試験

ラムシルマブについては二つの第Ⅲ相試験が行われた。REACH試験は、患者の適格基準を

一次治療のソラフェニブに不応・不耐で、BCLC (Barcelona Clinic Liver Cancer) stage B/C, Child-Pugh分類A, ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) PS (Performance Status) 0 or 1とし、ラムシルマブ群(8 mg/kg, 2週間に1回)とプラセボ群に1:1(それぞれ $n = 283, 282$)で無作為に割り付けた二重盲検試験である⁴⁾。結果は、主要評価項目である全生存期間について全体集団では有意差はみられなかった。しかし、AFP値400 ng/mL以上の集団に絞って検討したサブ解析では、400 ng/mL以上群($n = 119$)の全生存期間の中央値は7.8ヵ月と、プラセボ群($n = 131$)の4.2ヵ月に比べ有意な延長を認めた(HR = 0.674, 95%CI: 0.508–0.895, $p = 0.0059$, log-rank検定)。

REACH試験のサブ解析の結果を受けて、REACH-2試験では適格基準に「AFP値400 ng/mL以上」を加え、ラムシルマブ群とプラセボ群を2:1(それぞれ $n = 197, 95$)に無作為に割り付けて実施された⁵⁾。全生存期間の中央値はラムシルマブ群8.5ヵ月、プラセボ群7.3ヵ月(HR = 0.710, 95%CI: 0.531–0.949, $p = 0.0199$, log-rank検定)、および無増悪生存期間の中央値はそれぞれ2.8ヵ月、1.6ヵ月(HR = 0.452, 95%CI: 0.339–0.603, $p < 0.0001$, log-rank検定)と、ラムシルマブ群で有意に改善された。ラムシルマブ群で認められたGrade 3以上の有害事象は高血圧(12.7%)、肝障害/肝不全(18.2%)などであった。なお、腹水(4.1%)と肝性脳症(3.0%)は注意を要する。またラムシルマブ群の相対dose intensityは97.9%と高く、日本人の集団におい

ても同様の結果が得られている。高齢者の多い日本人にとっても、忍容性が良好な薬剤であるとの結果が示された。

●今後の肝細胞癌の治療戦略

忍容性のあるラムシルマブが二次治療薬として承認されたことで、今後の肝細胞癌の治療について工藤氏は、局所療法の時点から肝予備能を維持することが重要であり、分子標的薬の投与の機会を逃さず効果的に使用して、患者のためにunmet needsを克服して生存期間の延長を目指したいと力強く語った。

文 献

- 1) El-Serag HB, et al. Hepatocellular carcinoma: epidemiology and molecular carcinogenesis. *Gastroenterology* 2007;132:2557-76.
- 2) 国立がん研究センターがん情報サービス. 2018年のがん統計予測. https://ganjoho.jp/reg_stat/statistics/stat/short_pred.html (2019年8月1日閲覧)
- 3) 一般社団法人日本肝臓学会. 肝臓診療ガイドライン2017年版. https://www.jsh.or.jp/medical/guidelines/jsh_guidelines/examination_jp_2017 (2019年8月1日閲覧)
- 4) Zhu AX, et al. Ramucirumab versus placebo as second-line treatment in patients with advanced hepatocellular carcinoma following first-line therapy with sorafenib (REACH): a randomised, double-blind, multicentre, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2015; 16:859–70.
- 5) Zhu AX, et al. Ramucirumab after sorafenib in patients with advanced hepatocellular carcinoma and increased α -fetoprotein concentrations (REACH-2): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2019;20: 282–96.